



بررسی کارایی و سلامت قرص NAC ایرانی و مقایسه آن با نمونه خارجی NAC در کنترل علائم ریوی ناشی از سولفور مستارد در بیماران و جانبازان شیمیایی

Assessment of efficacy and safety of Iranian version of NAC and comparing it with foreign sample of NAC in controlling pulmonary symptoms caused by sulfur mustard in chemically-wounded patients and veterans



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: محمد علی زحل

کلمات کلیدی: Mustard Gas, Sulfur Mustard; SM, Bronchiolitis Obliterans; BO, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD, Tracheobronchial Stenosis, Scarring, Mustard lung injury, Oxidative Stress, GSH, Alkylating, Reactive Oxygen Species; ROS, Oxidative burst, Inflammatory cascade, N-acetyl cysteine; NAC, Toxicity, Prodrug, Scavenge, Immunosuppressive agents, Mucolytic, Antidote, Gastrointestinal distress



اطلاعات کلی طرح

۱۴۰۰/۱۸۹۶

کد طرح

بررسی کارایی و سلامت قرص NAC ایرانی و مقایسه آن با نمونه خارجی NAC در کنترل علائم ریوی ناشی از سولفور مستارد در بیماران

عنوان فارسی طرح

عنوان لاتین طرح	Assessment of efficacy and safety of Iranian version of NAC and comparing it with foreign sample of NAC in controlling pulmonary symptoms caused by sulfur mustard in chemically-wounded patients and veterans
کلمات کلیدی	Mustard Gas, Sulfur Mustard; SM, Bronchiolitis Obliterans; BO, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD, Tracheobronchial Stenosis, Scarring, Mustard lung injury, Oxidative Stress, GSH, Alkylating, Reactive Oxygen Species; ROS, Oxidative burst, Inflammatory cascade, N-acetyl cysteine; NAC, Toxicity, Prodrug, Scavenge, Immunosuppressive agents, Mucolytic, Antidote, Gastrointestinal distress
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۱۲۰
ضرورت انجام تحقیق	سولفور موستارد (SM) عوارض مضر برای همه اعضا بدنی دارد و به طور خاص پوست، چشم و دستگاه تنفسی رو درگیر می کند. بیماری های ریوی شایع ترین عوارض دراز مدت گاز خردل هستند. تغییرات و آسیب های ریوی ناشی از SM تحت عنوان آسیب ریه خردلی (Mustard lung injury) شناخته می شوند. استرس اکسیداتیو (oxidative stress) نقش مهمی در پاتولوژی این بیماری ایفا میکند. در زمینه استرس اکسیداتیو اخیراً -استیل سیستئین (N-acetyl cysteine; NAC) مورد توجه قرار گرفته است. ثابت شده است که NAC دارای اثرات آنتی اکسیدانی است و در واقع در حال حاضر به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی و برجسته شناخته شده است. با توجه به اینکه در مطالعات پیشین داروی NAC استفاده شده فرم خارجی اش بوده است و دارای قیمت نسبتاً بالایی است که ممکن است بیماران و جانبازان شیمیایی دچار مشکلات اقتصادی بشوند در تهیه مداوم آن و در راستا حمایت از تولید داخلی و اقتصاد مقاومتی، در صدد آن برآمیدم که در کارآزمایی بالینی جدیدی کارایی فرم ایرانی NAC (اسلیت®; Oslyt®) را در بهبود علائم ریوی ناشی از گاز خردل در بیماران شیمیایی بررسی کنیم و آن را با نمونه خارجی NAC (Fluimucil®) مقایسه کنیم.
هدف کلی	معرفی برآورد کارایی و سلامت قرص NAC ایرانی و مقایسه آن با نمونه خارجی NAC در کنترل علائم ریوی ناشی از سولفور موستارد در بیماران و جانبازان شیمیایی و معرفی آلترناتیو موثر درمانی برای بیماران مبتلا به آسیب های مزمن ریوی ناشی از گاز خردل و معرفی آنتی اکسیدان جایگزین ارزان تر و موثر تر اسلیت به جای فلویموسیل از جهت کاهش مشکلات بالینی و اقتصادی بیماران و حمایت از تولید داخل و اقتصاد مقاومتی مد نظر مقام معظم رهبری. در واقع فرض اصلی در این طرح این است که NAC ایرانی (اسلیت) بدتر از NAC خارجی (فلویموسیل) نیست.
خلاصه روش کار	مطالعه پیش رو در واقع به صورت یک کارآزمایی بالینی non-inferiority با دو گروه موازی و به صورت دو سو کور و تصادفی شده طراحی شده است. در این مطالعه ۸۴ بیمار به صورت تصادفی شده و برابر به دو گروه ۴۲ نفره تقسیم می شوند. یک گروه روزانه ۱۸۰۰ میلیگرم (روزی سه بار و هر بار یک قرص جوشان ۶۰۰ میلیگرم) NAC ایرانی شرکت دارویی اسوه (Oslyt®, Osvah Pharmaceutical Company, Tehran, Iran) دریافت می کند و گروه دیگر روزانه ۱۸۰۰ میلیگرم (روزی سه بار و هر بار یک قرص جوشان ۶۰۰ میلیگرم) NAC خارجی شرکت دارویی زامبون (Fluimucil®, Zambon Switzer) را دریافت می کند.

اطلاعات مجری و همکاران				
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
محمد علی زحل	استاد راهنمای اول	استاد راهنما	فوق تخصص	
ابوطالب سیمیری	همکار		رزیدنت تخصص	a.simiary@yahoo.com

اطلاعات تفصیلی	
عنوان	متن
چکیده طرح	<p>سولفور موستارد (SM) عوارض مضر برای همه اعضا بدنی دارد و به طور خاص پوست، چشم و دستگاه تنفسی رو درگیر می کند. بیماری های ریوی شایع ترین عوارض دراز مدت گاز خردل هستند. تغییرات و آسیب های ریوی ناشی از SM تحت عنوان آسیب ریه خردلی (Mustard lung injury) شناخته می شوند. استرس اکسیداتیو (oxidative stress) نقش مهمی در پاتولوژی این بیماری ایفا میکند. در زمینه استرس اکسیداتیو اخیراً N-استیل سیستئین (N-acetyl cysteine; NAC) مورد توجه قرار گرفته است. ثابت شده است که NAC دارای اثرات آنتی اکسیدانی است و در واقع در حال حاضر به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی و برجسته شناخته شده است. سه کار آزمایشی بالینی جداگانه نیز در حدود ۷ تا ۱۱ سال پیش نشان داده اند که NAC می تواند باعث بهبود علائم ریوی و عملکرد ریوی در بیماران مبتلا به برونشیت ابلتران (BO) ناشی از SM بشود. روش ها و داروهای درمانی معمول آن طور که پیش بینی می شده است موثر واقع نشده اند و دارای عوارض مضر شناخته شده ای نیز می باشند. در حال حاضر، آنتی دوت تایید شده، کمپروپرفیلاکسی و مدالیتیه درمانی برای توکسیسیته ریوی ناشی از SM وجود ندارد. با توجه به این مشکلات و در نظر گرفتن پاتوژنز اکسیداتیو NAC، Mustard lung، به خصوص می تواند به عنوان کاندید درمانی جدید در آسیب های مزمن ریوی و حتی شاید در آینده به عنوان آنتی دوت (antidote) برای آسیب های حاد ریوی ناشی از گاز خردل مطرح باشد. با توجه به مسائل گفته شده و با توجه به اینکه در مطالعات پیشین داروی NAC استفاده شده فرم خارجی اش بوده است و دارای قیمت نسبتاً بالایی است که ممکن است بیماران و جانبازان شیمیایی دچار مشکلات اقتصادی بشوند در تهیه مداوم آن و در راستا حمایت از تولید داخلی و اقتصاد مقاومتی، در صدد آن برآمیدم که در کارآزمایی بالینی جدیدی کارایی فرم ایرانی NAC (اسلیت®؛ Oslyt®) را در بهبود علائم ریوی ناشی از گاز خردل در بیماران شیمیایی بررسی کنیم و آن را با نمونه خارجی NAC (Fluimucil®) مقایسه کنیم. همچنین، عوارض جانبی NAC شامل عوارض و ناراحتی های گوارشی مانند حالت تهوع و استفراغ و gastrointestinal distress و اسهال و واکنش های آنافیلاکتوئید را نیز در اسلیت بررسی کردیم و با فلویموسیل مقایسه کردیم.</p>

بیس ۲،۲- کلرواتیل تیواتر (bis (۲،۲'-chloroethyl) thioether) با فرمول $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{S})_2$ با نام عمومی گاز خردل (mustard gas) و نام های دیگر شامل Yperite، HD، LOST، Sulfur mustard (SM) و MG نیز شناخته می شود. [۲۴] برای اولین بار در جریان جنگ جهانی اول ارتش آلمان SM را به عنوان سلاحی شیمیایی به کار برد. [۲۴] در جریان جنگ تحمیلی ۸ ساله عراق علیه ایران نیز بیش از ۱۰۰۰۰۰ ایرانی در معرض ابزار آلات جنگی شیمیایی قرار گرفته اند. [۴] در مطالعه ای در سال ۲۰۰۳، خاطری و همکاران در بررسی کوهورتی (۳۴۰۰۰ cohort) نفره از مصدومان و جانبازان شیمیایی جنگ ۸ ساله

پیشینه طرح

ایران-عراق در سال های ۱۳۶۷-۱۳۵۹ اعلام کرده اند که ۱۴۴۵۰ (۵/۴۲٪) نفر مبتلا به مشکلات تنفسی بوده اند و در واقع عوارض ریوی شایع ترین عارضه مزمن ناشی از SM بودند.[۲۵] درگیری های ریوی به عنوان مهم ترین عامل موربیدی و مورتالیتی دراز مدت در مصدومان شیمیایی با گاز خردل شناخته شده اند.[۶] بیست سال پس از در معرض SM قرار گرفتن، BO و یا همان برونشیت ابلتیران به عنوان برجسته ترین اثر تاخیری ریوی مطرح است و در واقع به عنوان شایع ترین پاتولوژی ریوی حاصل از آسیب SM شناخته شده است.[۱۲، ۱۳، ۲۶] آسیب های ریوی مانند BO و COPD در ریه افراد آسیب دیده با SM مجموعاً به عنوان Mustard lung injury شناخته شده اند.[۱۱] در مطالعه ای مروری در سال ۲۰۱۱ قانعی و همکاران بیان کرده اند که استرس اکسیداتیو و آپوپتوز به عنوان دو مکانیسم اصلی دخیل در پاتوژنز mustard lung نقش دارند.[۱۱] البته واینبرگر و همکاران نکرور را نیز در پاتوژنز توکسیسیته ریوی حاصل از SM دخیل میدانند.[۱۷] شواهد مختلف in-vivo و in-vitro نشان میدهد که SM عوارض مضر ریوی خود را از این سه مسیر بالفعل میکند: ۱- آلکیلاسیون (DNA alkylation) به دنبال آن آسیب DNA- افزایش تولید سایتوکاین های التهابی (proinflammatory) شامل IL-۶، IL-۱۰، TNF- α ، IL-۸ و IL-۳- واکنش با agent های احیاکننده درون سلولی و کاهش آنها، مخصوصاً GSH، که خود میتواند موجب تحریک شروع آبشار التهابی ثانویه به عدم تعادل بین سیستم اکسیدانی و آنتی اکسیدانی بشود.[۶] شواهد مکانیسم سوم افزایش مارکر های استرس اکسیداتیو (لیپید پراکسیداسیون؛ lipid peroxidation) مانند مالوندیالدهید (MDA) و کاهش آنتی اکسیدان های برجسته مانند GSH و سوپراکسید دیسموتاز (superoxide dismutase; SOD) در سیستم تنفسی پس از SM exposure است.[۶] در مطالعه ای مروری در سال ۲۰۱۲ Tang و Loke بیان کرده اند که شاید ناهنجاری های (aberrations) اپی ژنتیک و پلیمرفیسم آل D مربوط به (ACE) (Angiotensin Converting Enzyme) در پاتوژنز آسیب های ریوی مزمن ناشی از SM سهم داشته باشند.[۱۰] در مطالعه ای مروری در سال ۲۰۰۷ قانعی و همکاران اعلام کرده اند که شایع ترین علائم بالینی ریوی مزمن ناشی از SM شامل سرفه مزمن، تنگی نفس و خلط می باشد.[۲۱] ان-استیل-ال-سیستئین یا همان NAC یک thiol آنتی اکسیدان است.[۱۹] این دارو اخیراً مورد توجه قرار گرفته است زیرا شواهد قابل توجهی نشان میدهد که سیستئین و دیگر thiol agents تیوسولفات در چند سیستم آزمایشگاهی (experimental systems) توکسیسیته ناشی از سولفور و نیتروژن موستارد ها را کاهش میدهند.[۲] در واقع NAC به عنوان یک prodrug برای گلووتاتیون عمل میکند.[۲۷] NAC در نقش یک cysteine prodrug توکسیسیته کمتر، حساسیت کمتر به اکسیداسیون و حلالیت بیشتر در آب نسبت به خود سیستئین داراست. NAC چند عملکرد فارموکولوژیک دارد: فعالیت آنتی اکسیدانی از طریق تامین سیستئین مورد نیاز برای سنتز GSH و بازگرداندن ذخائر آن؛ فعالیت موکولیتیک از طریق شکستن crosslinkage های گلیکوپروتئینی موکوس؛ فعالیت ضد التهابی از طریق سرکوب فاکتور های رونویسی pro-inflammatory مانند فاکتور هسته ای-کاپا بی (nuclear factor-kappaB; NF-kB) و پروتئین فعال کننده ۱ (AP-۱; activator protein ۱)؛ و به عنوان یک chelating agent از طریق تشکیل ترکیب هایی با فلزات سنگین مثل جیوه، کادمیوم و آرسنیک عمل می کند.[۶] در کارآزمایی بالینی دو سو کور موازی کنترل شده با دارونما Kasielski و همکاران نشان داده اند دوز روزانه ۶۰۰ میلیگرم NAC به مدت ۱۲ ماه در بیماران COPD باعث کاهش استرس اکسیداتیو می شود.[۱۸] در یک کارآزمایی بالینی open-label بدون کنترل با دارونما در سال ۲۰۰۴، قانعی و همکاران اثر توامان NAC و کلاریترومایسین را در بهبود علائم ریوی و عملکرد ریوی (FEV_۱: forced expiratory volume in first second, FVC: forced vital capacity, FEV_۱/FVC) ۱۷ و BO و برونشیت مزمن ناشی از در معرض SM قرار گرفتن بین سال های ۱۹۸۵ و ۱۹۸۸ بررسی کردند. به مدت ۶ ماه روزانه ۶۰۰ میلیگرم NAC و روزانه ۵۰۰ میلیگرم کلاریترومایسین به صورت خوراکی برای بیماران تجویز شد و مصرف کردند. در نهایت مشخص شد که سرفه و خلط بیماران (تنگی نفس یا همان dyspnea در این مطالعه بررسی نشد) به صورت معناداری در پایان کارآزمایی کاهش یافته و FEV_۱ و FVC نیز به صورت معناداری بهبود یافته. منتهی تغییر معناداری در نسبت FEV_۱/FVC رخ نداد.[۲۰] در کارآزمایی بالینی دیگری

در سال ۲۰۰۸ که توسط شهرتی و همکاران اجرا شده و به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور کنترل شده با دارونما و تصادفی شده بوده است، اثر NAC در بهبود علائم ریوی و عملکرد ریوی در بیمارانی که از مشکلات تنفسی ناشی از در معرض SM قرار گرفتن در شهر سردشت در سال ۱۹۸۸ رنج می برند و تست های عملکرد ریوی (pulmonary function tests; PFT) مختل داشته اند، بررسی شده است. ۱۴۴ بیمار مبتلا به کلاس های ۱ و ۲ سندرم BO به طور تصادفی و مساوی به دو گروه NAC و دارونما تقسیم شدند. به مدت ۴ ماه بیماران گروه NAC دوز ۱۸۰۰ میلیگرم روزانه (تقسیم شده در ۳ نوبت در روز) NAC به فرم خوراکی دریافت کردند. علائم بالینی شامل تنگی نفس، سرفه، تنگی نفس بیدار کننده از خواب (wake-up dyspnea)، خلط و هموپتیزی در ابتدا کارآزمایی و سپس در انتهای ۴ ماه بررسی شدند. یافته های اسپرومتریک نیز در ابتدا کارآزمایی، ۲ ماه بعد و ۴ ماه بعد از شروع تجویز NAC اندازه گیری شدند. علی رغم فاصله ۱۸ ساله SM exposure و درمان با NAC، علائم بالینی و یافته های اسپرومتریک پس از درمان با NAC روزانه ۱۸۰۰ میلیگرم به مدت ۴ ماه در این بیماران بهبود یافت. [۱۶] در مطالعه ای دیگر در سال ۲۰۰۸، قانعی و همکاران در کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور کنترل شده با دارونما اثر NAC را در بهبود علائم ریوی و عملکرد ریوی بیمارانی که از مشکلات تنفسی ناشی از در معرض SM قرار گرفتن در شهر سردشت در سال ۱۹۸۸ رنج می برند و تست های عملکرد ریوی (pulmonary function tests; PFT) نرمال داشته اند، بررسی کرده اند. ۱۴۴ بیمار مبتلا به کلاس صفر سندرم BO به طور تصادفی و مساوی به دو گروه NAC و دارونما تقسیم شدند. به مدت ۴ ماه بیماران گروه NAC دوز ۱۲۰۰ میلیگرم روزانه (تقسیم شده در ۲ نوبت در روز) NAC به فرم خوراکی دریافت کردند. علائم بالینی شامل تنگی نفس، سرفه، تنگی نفس بیدار کننده از خواب (wake-up dyspnea) و خلط در ابتدا کارآزمایی و سپس در انتهای ۴ ماه بررسی شدند. یافته های اسپرومتریک نیز در ابتدا کارآزمایی، ۲ ماه بعد و ۴ ماه بعد از شروع تجویز NAC اندازه گیری شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز روزانه ۱۲۰۰ میلیگرم NAC به بیماران مبتلا به SM-induced BO به مدت ۴ ماه میتواند به طور معناداری علائم بالینی را کاهش دهد و اندکس های اسپرومتریک را بهبود یابد. [۷]

فهرست کلی فصول	بررسی کارایی و سلامت قرص NAC ایرانی و مقایسه آن با نمونه خارجی NAC در کنترل علائم ریوی ناشی از سولفور موستارد
هدف از اجرا	
فرضیات یا سوالات پژوهشی	<p>۷- فرضیات: ۱- کارآزمایی قرص NAC ایرانی در بهبود سرفه در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی نیست. ((H₀ - ۲- کارآزمایی قرص NAC ایرانی در بهبود تنگی نفس در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی نیست. ((H₀ - ۳- کارآزمایی قرص NAC ایرانی در بهبود تنگی نفس بیدار کننده از خواب (wake-up dyspnea) در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی نیست. ((H₀ - ۴- کارآزمایی قرص NAC ایرانی در بهبود خلط در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی نیست. ((H₀ - ۵- کارآزمایی قرص NAC ایرانی در بهبود FEV₁ در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی نیست. ((H₀ - ۶- کارآزمایی قرص NAC ایرانی در بهبود FVC در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی نیست. ((H₀ - ۷- کارآزمایی قرص NAC ایرانی در بهبود FEV₁/FVC در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی نیست. ((H₀ - ۸- سلامت قرص NAC ایرانی در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص خارجی NAC نیست. ((H₀ - سوالات: ۱- آیا قرص NAC ایرانی در بهبود سرفه در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی است؟ ۲- آیا قرص NAC ایرانی در بهبود تنگی نفس در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی است؟ ۳- آیا قرص NAC ایرانی در بهبود تنگی نفس بیدار کننده از خواب (wake-up dyspnea) در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی است؟ ۴- آیا قرص NAC ایرانی در بهبود خلط در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی است؟ ۵- آیا قرص NAC ایرانی در بهبود FEV₁ در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی است؟ ۶- آیا قرص NAC ایرانی در بهبود FVC در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی است؟ ۷- آیا قرص NAC ایرانی در بهبود FEV₁/FVC در بیماران</p>

آسیب دیده با SM بدتر از قرص NAC خارجی است؟ ۸- آیا سلامت قرص NAC ایرانی در بیماران آسیب دیده با SM بدتر از قرص خارجی NAC است؟

چه موسساتی می‌توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	بنیاد شهید و امور ایثارگران، پزشکان، شرکت های دارویی
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	گاز خردل سولفور موستارد برونشیولیت ابلتران بیماری مزمن انسدادی ریوی تنگی تراکتوبرونکیال زخمی شدن و اسکار شدن آسیب ریه خردلی استرس اکسیداتیو گلوپاتیون گونه های واکنشی اکسیژنی انفجار اکسیداتیو آبشار التهابی آن-استیل سیستین توکسیسیته پیش دارو شکار داروهای سرکوب کننده ایمنی موکولیتیک ها آنتی دوت ناراحتی گوارشی
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	مطالعه پیش رو در واقع به صورت یک کارآزمایی بالینی non-inferiority با دو گروه موازی و به صورت دو سو کور و تصادفی شده طراحی شده است. در این مطالعه ۸۴ بیمار به صورت تصادفی شده و برابر به دو گروه ۴۲ نفره تقسیم می شوند. یک گروه روزانه ۱۸۰۰ میلیگرم (روزی سه بار و هر بار یک قرص جوشان ۶۰۰ میلیگرم) NAC ایرانی شرکت دارویی اسوه (Oslyt®, Osvah Pharmaceutical Company, Tehran, Iran) دریافت می کند و گروه دیگر روزانه ۱۸۰۰ میلیگرم (روزی سه بار و هر بار یک قرص جوشان ۶۰۰ میلیگرم) NAC خارجی شرکت دارویی زامبون (Fluimucil®, Zambon Switzerland Ltd., Cadempino, Switzerland) دریافت میکند. فرآیند تصادفی شدن (randomization procedure) به این صورت است که از block randomization استفاده شده است و در آن اگر گروه اسلیت را با A و گروه فلویموسیل را با B نشان دهیم، بلوک های randomization چهارتایی (سایز بلوک randomization به طور معمول ۲ برابر تعداد بازو های کارآزمایی است) به صورت AABBB, ABAB, ABBA, BABA, BBAA و BAAB در می آیند و در مجموع ۲۱ بلوک تشکیل می شود و بیماران را با استفاده از این بلوک ها به اسلیت یا فلویموسیل تخصیص (allocate) می دهیم و randomized می شوند. برای اجرایی کردن ماهیت دو سو کور (-double blind) بودن مطالعه، نه بیمار و نه محقق (investigator) نمی توانند بدانند که هر بیمار به کدام گروه فرستاده میشود. برای این منظور، قرص های Fluimucil و Oslyt از نظر ظاهری کاملاً یکسان و همسان به نظر می آیند و بسته بندی می شوند و برچسپ دار (labelled) می شوند تا شناسایی نشوند. شخص ثالثی قرص ها را توزیع می کند و بلوک های randomization به او تحویل داده می شود تا فرآیند randomization هر بیمار به درستی صورت بگیرد. واحد پردازش و مدیریت اطلاعات به تخصیصات (allocations) درمانی در حین مطالعه آگاه نیستند. طول مدت کارآزمایی ۴ ماه است و بیماران به مدت ۴ ماه روزانه ۱۸۰۰ میلیگرم اسلیت یا فلویموسیل دریافت میکنند. بیماران اجازه ندارند که داروهای درمانی دیگری از حداقل ۱ ماه قبل از مطالعه و در حین مطالعه مصرف بکنند منتهی سالمترول (۵۰ میکروگرم، دو بار در روز) و فلویتیکازون تنفسی (۲۵۰ میکروگرم، دو بار در روز) توسط همه بیماران مصرف خواهد شد. بیمارانی کمپلیانس مصرف دارند که حداقل ۸۰٪ قرص ها را مصرف کرده باشند. دارو ها هر ۱۴ روز یک بار به بیماران تحویل داده خواهد شد و به بیماران آموزش داده خواهد شد که در هر ویزیت قرص ها را همراه خود بیاورند تا کمپلیانس مصرف در هر ویزیت از طریق شمردن جعبه های بازگردانده شده بررسی شود. بررسی کردن کمپلیانس در حضور بیماران صورت نمیگیرد و تعداد قرص های بازگردانده شده در برگه های ثبت گزارش بیمار نوشته خواهد شد. بیماران در ۳ نوبت ویزیت بالینی خواهند شد؛ یک بار در ابتدای امر و قبل از شروع کارآزمایی و تجویز قرص ها، یک نوبت دو هفته بعد و یک نوبت ۴ ماه بعد و در انتهای کارآزمایی. در ویزیت بالینی اول (قبل از کارآزمایی) و آخر (بعد از کارآزمایی)، تمامی بیماران توسط یک پزشک عمومی ویزیت می شوند تا شرایط بالینی هر بیمار بررسی شود و شدت و وجود تنگی نفس، سرفه، تنگی نفس بیدار کننده از خواب و

خلط مشخص شود. این علایم (به غیر از خلط) بر اساس مقیاس لیکرتی ۱ تا ۵ عددی شدند که در آن ۱ نشان دهنده هیچ مشکلی وجود ندارد است و ۴ یا ۵ نشان دهنده 'بدترین شرایط' است (برای تعریف دقیق به جدول متغیرها مراجعه شود). خلط به صورت دودویی گزارش می شود؛ ۰ یعنی خلط وجد ندارد و ۱ یعنی خلط وجود دارد. در ویزیت بالینی انتهای هفته دوم کارآزمایی از عوارض جانبی قرص NAC در دو گروه پرسیده می شود که این عوارض شامل حالت تهوع، استفراغ، احساس مزه بد قرص، ناراحتی gastrointestinal، اسهال، یبوست و علام مربوط به واکنش های آنافیلاکتوئید (anaphylactoidreactions) شامل کهیر، راش، احساس خفگی، مشکل در بلع، سرگیجه، کاهش فشار، خارش و غیره است. همه شرکت کنندگان در یک ویزیت غربالگری اولیه (قبل از شروع کارآزمایی) و سپس در ۲ ماه و ۴ ماه بعد از آن تحت اسپرومتری (توسط دستگاه HI-ChestM.I. Spirometer, Tokyo, Japan) قرار می گیرند. اسپرومتر با دستگاه تهیه شده توسط شرکت سازنده کالیبره می شود. برای بررسی عملکرد ریوی، FVC، FEV₁ و نسبت FEV₁/FVC اندازه گیری میشود. ابتدا، این متغیرها در شروع کارآزمایی بررسی میشوند. سپس، برای مشخص کردن اثر اسلیت یا فلویموسیل، FEV₁ اندازه گیری شده در پایان ماه ۲ از FEV₁ اولیه کم میشود (۰، ۲)؛ متغیرهای اسپرومتری اندازه گیری شده در پایان ماه ۴ از اولیه کم میشود (۰، ۴)؛ و متغیرهای اسپرومتری اندازه گیری شده پایان ماه ۴ از ماه ۲ کم می شود و این متغیرها را بین دو گروه با هم مقایسه می کنیم. برای آنکه متوجه بشویم اسلیت در بهبود علایم بالینی سرفه، تنگی نفس و تنگی نفس بیدار کننده از خواب بدتر از فلویموسیل است یا نه پس از ۴ ماه مصرف، ما متغیر دلتا (deltavalue; deltacough, deltadyspnea and deltawake-updyspnea) یعنی امتیاز نشانه بالینی پس از ۴ ماه منهای امتیاز نشانه بالینی قبل از کارآزمایی را بین دو گروه مقایسه می کنیم. جواب ها (values) ی منفی به معنای بهبود هر نشانه بالینی است. برای خلط، همانطور که ذکر شد، جواب های منفی به معنای بهبود، جواب های مثبت به معنای بدتر شدن و صفر یعنی عدم تغییر نشانه های بالینی است. بدین ترتیب در ۴ نقطه زمانی ۰، ۵/۰، ۲ و ۴ ماه ویزیت صورت میگیرد که ویزیت نقاط زمانی ۰ و ۴ ماه مربوط به بررسی علایم بالینی، ویزیت نقاط زمانی ۰، ۲ و ۴ ماه مربوط به اسپرومتری و ویزیت نقطه زمانی ۵/۰ ماه مربوط به بررسی عوارض جانبی Fluimucil و Oslyt است.

دلایل ضرورت و توجیه انجام کار

سولفور موستارد (SM) عوارض مضر برای همه اعضا بدنی دارد و به طور خاص پوست، چشم و دستگاه تنفسی رو درگیر می کند. بیماری های ریوی شایع ترین عوارض دراز مدت گاز خردل هستند. تغییرات و آسیب های ریوی ناشی از SM تحت عنوان آسیب ریه خردلی (Mustard lung injury) شناخته می شوند. استرس اکسیداتیو (oxidative stress) نقش مهمی در پاتولوژی این بیماری ایفا میکند. در زمینه استرس اکسیداتیو اخیراً -استیل سیستئین (N-acetyl cysteine; NAC) مورد توجه قرار گرفته است. ثابت شده است که NAC دارای اثرات آنتی اکسیدانی است و در واقع در حال حاضر به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی و برجسته شناخته شده است. سه کار آزمایی بالینی جداگانه نیز در حدود ۷ تا ۱۱ سال پیش نشان داده اند که NAC می تواند باعث بهبود علایم ریوی و عملکرد ریوی در بیماران مبتلا به برونشیت ابلیران (BO) ناشی از SM بشود. روش ها و داروهای درمانی معمول آن طور که پیش بینی می شده است موثر واقع نشده اند و دارای عوارض مضر شناخته شده ای نیز می باشند. در حال حاضر، آنتی دوت تایید شده، کمپرووفیلاکسی و مدالیته درمانی برای توکسیسیته ریوی ناشی از SM وجود ندارد. با توجه به این مشکلات و در نظر گرفتن پاتوژنز اکسیداتیو Mustard lung، NAC به خصوص می تواند به عنوان کاندید درمانی جدید در آسیب های مزمن ریوی و حتی شاید در آینده به عنوان آنتی دوت (antidote) برای آسیب های حاد ریوی ناشی از گاز خردل مطرح باشد. با توجه به مسائل گفته شده و با توجه به اینکه در مطالعات پیشین داروی NAC استفاده شده فرم خارجی اش بوده است و دارای قیمت نسبتاً بالایی است که ممکن است بیماران و جانبازان شیمیایی دچار مشکلات اقتصادی بشوند در تهیه مداوم آن و در راستا حمایت از تولید داخلی و اقتصاد مقاومتی، در صدد آن برآمدیم که در کارآزمایی بالینی جدیدی کارایی فرم ایرانی NAC (اسلیت®؛ Oslyt®) را در بهبود علائم ریوی ناشی از گاز خردل در بیماران شیمیایی بررسی کنیم و آن را با نمونه خارجی NAC (Fluimucil®) مقایسه کنیم. همچنین، عوارض جانبی NAC شامل عوارض و ناراحتی های گوارشی مانند حالت تهوع و استفراغ و

gastrointestinal distress و اسهال و واکنش های آنافیلاکتوئید را نیز در اسلایت بررسی کردیم و با فلویوموسیل مقایسه کردیم.

گاز خردل سولفور موستارد برونشیولیت ابلتران بیماری مزمن انسدادی ریوی تنگی تراکتوبرونکیال زخمی شدن و اسکار شدن آسیب ریه خردلی استرس اکسیداتیو گلوکوتائین گونه های واکنشی اکسیژنی انفجار اکسیداتیو آبشار التهابی ان-استیل سیستئین توکسیسیته پیش دارو شکار داروهای سرکوب کننده ایمنی موکولیتیک ها آنتی دوت ناراحتی گوارشی

کلید واژه های فارسی بازنگری شده

References: ۱. Emami, M.H., et al., Efficacy of omeprazole on cough, pulmonary function and quality of life of patients with sulfur mustard lung injury: A placebo-control, cross-over clinical trial study. J Res Med Sci, ۲۰۱۴. ۱۹(۱۱): p. ۱۰۲۷-۳۳. ۲. Ghabili, K., et al., Mustard gas toxicity: the acute and chronic pathological effects. J Appl Toxicol, ۲۰۱۰. ۳۰(۷): p. ۶۲۷-۴۳. ۳. Emad, A. and G.R. Rezaian, The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system ۱۰ years after a single, heavy exposure: analysis of ۱۹۷ cases. Chest, ۱۹۹۷. ۱۱۲(۳): p. ۷۳۴-۸. ۴. Poursaleh, Z., et al., Treatment for sulfur mustard lung injuries; new therapeutic approaches from acute to chronic phase. Daru, ۲۰۱۲. ۲۰(۱): p. ۲۷. ۵. Razavi, S.M., et al., Prevention and treatment of respiratory consequences induced by sulfur mustard in Iranian casualties. Int J Prev Med, ۲۰۱۳. ۴(۴): p. ۳۸۳-۹. ۶. Shohrati, M., et al., The role of N-acetylcysteine in the management of acute and chronic pulmonary complications of sulfur mustard: a literature review. Inhal Toxicol, ۲۰۱۴. ۲۶(۹): p. ۵۰۷-۲۳. ۷. Ghanei, M., et al., N-acetylcysteine improves the clinical conditions of mustard gas-exposed patients with normal pulmonary function test. Basic Clin Pharmacol Toxicol, ۲۰۰۸. ۱۰۳(۵): p. ۴۲۸-۳۲. ۸. Hefazi, M., et al., Late respiratory complications of mustard gas poisoning in Iranian veterans. Inhal Toxicol, ۲۰۰۵. ۱۷(۱۱): p. ۵۸۷-۹۲. ۹. Razavi, S.M., et al., Long-term effects of mustard gas on respiratory system of Iranian veterans after Iraq-Iran war: a review. Chin J Traumatol, ۲۰۱۳. ۱۶(۳): p. ۱۶۳-۸. ۱۰. Tang, F.R. and W.K. Loke, Sulfur mustard and respiratory diseases. Crit Rev Toxicol, ۲۰۱۲. ۴۲(۸): p. ۶۸۸-۷۰۲. ۱۱. Ghanei, M. and A.A. Harandi, Molecular and cellular mechanism of lung injuries due to exposure to sulfur mustard: a review. Inhal Toxicol, ۲۰۱۱. ۲۳(۷): p. ۳۶۳-۷۱. ۱۲. Ghanei, M., et al., Bronchiolitis obliterans following exposure to sulfur mustard: chest high resolution computed tomography. Eur J Radiol, ۲۰۰۴. ۵۲(۲): p. ۱۶۴-۹. ۱۳. Rowell, M., et al., The chronic effects of sulfur mustard exposure. Toxicology, ۲۰۰۹. ۲۶۳(۱): p. ۹-۱۱. ۱۴. Dekhuijzen, P.N., Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J, ۲۰۰۴. ۲۳(۴): p. ۶۲۹-۳۶. ۱۵. MacNee, W., Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. Eur J Pharmacol, ۲۰۰۱. ۴۲۹(۱-۳): p. ۱۹۵-۲۰۷. ۱۶. Shohrati, M., et al., Therapeutics effect of N-

فهرست منابع و مراجع علمی داخلی

acetyl cysteine on mustard gas exposed patients: evaluating clinical aspect in patients with impaired pulmonary function test. *Respir Med*, ۲۰۰۸. ۱۰۲(۳): p. ۴۴۳-۸. ۱۷.

Weinberger, B., et al., Sulfur mustard-induced pulmonary injury: therapeutic approaches to mitigating toxicity. *Pulm Pharmacol Ther*, ۲۰۱۱. ۲۴(۱): p. ۹۲-۹. ۱۸.

Kasielski, M. and D. Nowak, Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, ۲۰۰۱. ۹۵(۶): p. ۴۴۸-۵۶. ۱۹.

Rahman, I. and W. MacNee, Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol*, ۲۰۱۲. ۱۲(۳): p. ۲۵۶-۶۵. ۲۰.

Ghanei, M., K. Abolmaali, and J. Aslani, Efficacy of concomitant administration of clarithromycin and acetylcysteine in bronchiolitis obliterans in seventeen sulfur mustard-exposed patients: An open-label study. *Curr Ther Res Clin Exp*, ۲۰۰۴. ۶۵(۶): p. ۴۹۵-۵۰۴. ۲۱.

Ghanei, M. and A.A. Harandi, Long term consequences from exposure to sulfur mustard: a review. *Inhal Toxicol*, ۲۰۰۷. ۱۹(۵): p. ۴۵۱-۶. ۲۲.

Heard, K.J., Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*, ۲۰۰۸. ۳۵۹(۳): p. ۲۸۵-۹۲. ۲۳.

Sandilands, E.A. and D.N. Bateman, Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*, ۲۰۰۹. ۴۷(۲): p. ۸۱-۸. ۲۴.

Ghabili, K., et al., Sulfur mustard toxicity: history, chemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Crit Rev Toxicol*, ۲۰۱۱. ۴۱(۵): p. ۳۸۴-۴۰۳. ۲۵.

Khateri, S., et al., Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in ۳۴,۰۰۰ Iranians with wartime exposure to mustard agent. *J Occup Environ Med*, ۲۰۰۳. ۴۵(۱۱): p. ۱۱۳۶-۴۳. ۲۶.

Ghanei, M., et al., An international collaborative pathologic study of surgical lung biopsies from mustard gas-exposed patients. *Respir Med*, ۲۰۰۸. ۱۰۲(۶): p. ۸۲۵-۳۰. ۲۷.

Ruffmann, R. and A. Wendel, GSHrescue by N-acetylcysteine. *Klin Wochenschr*, ۱۹۹۱. ۶۹(۱۸): p. ۸۵۷-۶۲.

References: ۱. Emami, M.H., et al., Efficacy of omeprazole on cough, pulmonary function and quality of life of patients with sulfur mustard lung injury: A placebo-control, cross-over clinical trial study. *J Res Med Sci*, ۲۰۱۴. ۱۹(۱۱): p. ۱۰۲۷-۳۳. ۲. Ghabili, K., et al., Mustard gas toxicity: the acute and chronic pathological effects. *J Appl Toxicol*, ۲۰۱۰. ۳۰(۷): p. ۶۲۷-۴۳. ۳. Emad, A. and G.R. Rezaian, The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system ۱۰ years after a single, heavy exposure: analysis of ۱۹۷ cases. *Chest*, ۱۹۹۷. ۱۱۲(۳): p. ۷۳۴-۸. ۴. Poursaleh, Z., et al., Treatment for sulfur mustard lung injuries; new therapeutic approaches from acute to chronic phase. *Daru*, ۲۰۱۲. ۲۰(۱): p. ۲۷. ۵. Razavi, S.M., et al., Prevention and treatment of respiratory consequences induced by sulfur mustard in Iranian casualties. *Int J Prev Med*, ۲۰۱۳. ۴(۴): p. ۳۸۳-۹. ۶. Shohrati, M., et al., The role of N-acetylcysteine in the management of acute and chronic pulmonary complications of sulfur mustard: a

فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

literature review. *Inhal Toxicol*, ۲۰۱۴. ۲۶(۹): p. ۵۰۷-۲۳. ۷. Ghanei, M., et al., N-acetylcysteine improves the clinical conditions of mustard gas-exposed patients with normal pulmonary function test. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, ۲۰۰۸. ۱۰۳(۵): p. ۴۲۸-۳۲. ۸. Hefazi, M., et al., Late respiratory complications of mustard gas poisoning in Iranian veterans. *Inhal Toxicol*, ۲۰۰۵. ۱۷(۱۱): p. ۵۸۷-۹۲. ۹. Razavi, S.M., et al., Long-term effects of mustard gas on respiratory system of Iranian veterans after Iraq-Iran war: a review. *Chin J Traumatol*, ۲۰۱۳. ۱۶(۳): p. ۱۶۳-۸. ۱۰. Tang, F.R. and W.K. Loke, Sulfur mustard and respiratory diseases. *Crit Rev Toxicol*, ۲۰۱۲. ۴۲(۸): p. ۶۸۸-۷۰۲. ۱۱. Ghanei, M. and A.A. Harandi, Molecular and cellular mechanism of lung injuries due to exposure to sulfur mustard: a review. *Inhal Toxicol*, ۲۰۱۱. ۲۳(۷): p. ۳۶۳-۷۱. ۱۲. Ghanei, M., et al., Bronchiolitis obliterans following exposure to sulfur mustard: chest high resolution computed tomography. *Eur J Radiol*, ۲۰۰۴. ۵۲(۲): p. ۱۶۴-۹. ۱۳. Rowell, M., et al., The chronic effects of sulfur mustard exposure. *Toxicology*, ۲۰۰۹. ۲۶۳(۱): p. ۹-۱۱. ۱۴. Dekhuijzen, P.N., Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, ۲۰۰۴. ۲۳(۴): p. ۶۲۹-۳۶. ۱۵. MacNee, W., Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol*, ۲۰۰۱. ۴۲۹(۱-۳): p. ۱۹۵-۲۰۷. ۱۶. Shohrati, M., et al., Therapeutics effect of N-acetyl cysteine on mustard gas exposed patients: evaluating clinical aspect in patients with impaired pulmonary function test. *Respir Med*, ۲۰۰۸. ۱۰۲(۳): p. ۴۴۳-۸. ۱۷. Weinberger, B., et al., Sulfur mustard-induced pulmonary injury: therapeutic approaches to mitigating toxicity. *Pulm Pharmacol Ther*, ۲۰۱۱. ۲۴(۱): p. ۹۲-۹. ۱۸. Kasielski, M. and D. Nowak, Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, ۲۰۰۱. ۹۵(۶): p. ۴۴۸-۵۶. ۱۹. Rahman, I. and W. MacNee, Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol*, ۲۰۱۲. ۱۲(۳): p. ۲۵۶-۶۵. ۲۰. Ghanei, M., K. Abolmaali, and J. Aslani, Efficacy of concomitant administration of clarithromycin and acetylcysteine in bronchiolitis obliterans in seventeen sulfur mustard-exposed patients: An open-label study. *Curr Ther Res Clin Exp*, ۲۰۰۴. ۶۵(۶): p. ۴۹۵-۵۰۴. ۲۱. Ghanei, M. and A.A. Harandi, Long term consequences from exposure to sulfur mustard: a review. *Inhal Toxicol*, ۲۰۰۷. ۱۹(۵): p. ۴۵۱-۶. ۲۲. Heard, K.J., Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*, ۲۰۰۸. ۳۵۹(۳): p. ۲۸۵-۹۲. ۲۳. Sandilands, E.A. and D.N. Bateman, Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*, ۲۰۰۹. ۴۷(۲): p. ۸۱-۸. ۲۴. Ghabili, K., et al., Sulfur mustard toxicity: history, chemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Crit Rev Toxicol*, ۲۰۱۱. ۴۱(۵): p. ۳۸۴-۴۰۳. ۲۵. Khateri, S., et al., Incidence of lung, eye, and skin

lesions as late complications in ۳۴,۰۰۰ Iranians with wartime exposure to mustard agent. J Occup Environ Med, ۲۰۰۳. ۴۵(۱۱): p. ۱۱۳۶-۴۳. ۲۶. Ghanei, M., et al., An international collaborative pathologic study of surgical lung biopsies from mustard gas-exposed patients. Respir Med, ۲۰۰۸. ۱۰۲(۶): p. ۸۲۵-۳۰. ۲۷. Ruffmann, R. and A. Wendel, GSHrescue by N-acetylcysteine. Klin Wochenschr, ۱۹۹۱. ۶۹(۱۸): p. ۸۵۷-۶۲

خلاصه نتیجه اجرای طرح

معرفی برآورد کارایی و سلامت قرص NAC ایرانی و مقایسه آن با نمونه خارجی NAC در کنترل علائم ریوی ناشی از سولفور mustard در بیماران و جانبازان شیمیایی و معرفی آلترناتیو موثر درمانی برای بیماران مبتلا به آسیب های مزمن ریوی ناشی از گاز خردل و معرفی آنتی اکسیدان جایگزین ارزان تر و موثر تر اسلیت به جای فلویموسیل از جهت کاهش مشکلات بالینی و اقتصادی بیماران و حمایت از تولید داخل و اقتصاد مقاومتی مد نظر مقام معظم رهبری. در واقع فرض اصلی در این طرح این است که NAC ایرانی (اسلیت) بدتر از NAC خارجی (فلویموسیل) نیست.

سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران

۳- منابع علمی و سوابق طرح: نیس ۲،۲- کلرواتیل تیواتر (bis (۲, ۲'-chloroethyl) thioether) با فرمول (Cl-CH₂CH₂)₂S (mustard gas) و نام های دیگر شامل Yperite, Sulfur mustard (SM)، HD، LOST و MG نیز شناخته می شود. [۲۴] برای اولین بار در جریان جنگ جهانی اول ارتش آلمان SM را به عنوان سلاحی شیمیایی به کار برد. [۲۴] در جریان جنگ تحمیلی ۸ ساله عراق علیه ایران نیز بیش از ۱۰۰۰۰۰ ایرانی در معرض ابزار آلات جنگی شیمیایی قرار گرفته اند. [۴] در مطالعه ای در سال ۲۰۰۳، خاطری و همکاران در بررسی کوهورتی (cohort) ۳۴۰۰۰ نفره از مصدومان و جانبازان شیمیایی جنگ ۸ ساله ایران-عراق در سال های ۱۳۶۷-۱۳۵۹ اعلام کرده اند که ۱۴۴۵۰ (۵/۴۲٪) نفر مبتلا به مشکلات تنفسی بوده اند و در واقع عوارض ریوی شایع ترین عارضه مزمن ناشی از SM بودند. [۲۵] درگیری های ریوی به عنوان مهم ترین عامل موربیدیتی و مورتالیتی دراز مدت در مصدومان شیمیایی با گاز خردل شناخته شده اند. [۶] بیست سال پس از در معرض SM قرار گرفتن، BO و یا همان برونشپولیت ابلتران به عنوان برجسته ترین اثر تاخیری ریوی مطرح است و در واقع به عنوان شایع ترین پاتولوژی ریوی حاصل از آسیب SM شناخته شده است. [۱۲، ۱۳، ۲۶] آسیب های ریوی مانند BO و COPD در ریه افراد آسیب دیده با SM مجموعاً به عنوان Mustard lung injury شناخته شده اند. [۱۱] در مطالعه ای مروری در سال ۲۰۱۱ قانعی و همکاران بیان کرده اند که استرس اکسیداتیو و آپوپتوز به عنوان دو مکانیسم اصلی دخیل در پاتوژن mustard lung نقش دارند. [۱۱] البته واینبرگر و همکاران نکروز را نیز در پاتوژن توکسیسیته ریوی حاصل از SM دخیل میدانند. [۱۷] شواهد مختلف in-vivo و in-vitro نشان می دهد که SM عوارض مضر ریوی خود را از این سه مسیر بالفعل میکند: ۱- آلکیلاسیون (alkylation) DNA به دنبال آن آسیب DNA - افزایش تولید سایتوکاین های التهابی (proinflammatory) شامل TNF-α، IL-۱، IL-۶ و IL-۸ و IL-۳ و واکنش با agent های احیاکننده درون سلولی و کاهش آنها، مخصوصاً GSH، که خود میتواند موجب تحریک شروع آبشار التهابی ثانویه به عدم تعادل بین سیستم اکسیدانی و آنتی اکسیدانی بشود. [۶] شواهد مکانیسم سوم افزایش مارکر های استرس اکسیداتیو (لیپید پراکسیداسیون؛ lipid peroxidation) مانند مالونیدیالدئید (MDA) و کاهش آنتی اکسیدان های برجسته مانند GSH و سوپراکسید دیسموتاز (superoxide dismutase; SOD) در سیستم تنفسی پس از SM exposure است. [۶] در مطالعه ای مروری در سال ۲۰۱۲ Tang و Loke بیان کرده اند که شاید ناهنجاری های (aberrations) اپی ژنتیک و پلیمر فیسیم آلل D مربوط به ACE (Angiotensin Converting Enzyme) در پاتوژن آسیب های ریوی مزمن ناشی از SM سهم داشته باشند. [۱۰] در مطالعه ای مروری در سال ۲۰۰۷ قانعی و همکاران اعلام کرده اند که شایع ترین علائم بالینی ریوی مزمن ناشی از SM شامل سرفه مزمن، تنگی نفس و خلط می باشد. [۲۱] ان-استیل-ال-سیستئین یا همان NAC یک thiol آنتی اکسیدان است. [۱۹] این دارو اخیراً مورد توجه قرار گرفته است زیرا شواهد قابل توجهی نشان می دهد که

سیستئین و دیگر thiol agents و تیوسولفات در چند سیستم آزمایشگاهی (experimental systems) توکسیسیته ناشی از سولفور و نیتروژن موستارد ها را کاهش میدهند. [۲] در واقع NAC به عنوان یک prodrug برای گلوپروتئین عمل میکند. [۲۷] NAC در نقش یک cysteine prodrug توکسیسیته کمتر، حساسیت کمتر به اکسیداسیون و حلالیت بیشتر در آب نسبت به خود سیستئین داراست. NAC چند عملکرد فارموکولوژیک دارد: فعالیت آنتی اکسیدانی از طریق تامین سیستئین مورد نیاز برای سنتز GSH و بازگرداندن ذخائر آن؛ فعالیت موکولیتیک از طریق شکستن crosslinkage های گلیکوپروتئینی موکوس؛ فعالیت ضد التهابی از طریق سرکوب فاکتور های رونویسی pro-inflammatory مانند فاکتور هسته ای-کاپا بی (nuclear factor-kappaB; NF-kB) و پروتئین فعال کننده ۱ (activator protein ۱; AP-۱)؛ و به عنوان یک chelating agent از طریق تشکیل ترکیب هایی با فلزات سنگین مثل جیوه، کادمیوم و آرسنیک عمل می کند. [۶] در کارآزمایی بالینی دو سو کور موازی کنترل شده با دارونما Kasielski و همکاران نشان داده اند دوز روزانه ۶۰۰ میلیگرم NAC به مدت ۱۲ ماه در بیماران COPD باعث کاهش استرس اکسیداتیو می شود. [۱۸] در یک کارآزمایی بالینی open-label بدون کنترل با دارونما در سال ۲۰۰۴، قانعی و همکاران اثر توامان NAC و کلاریترومایسین را در بهبود علائم ریوی و عملکرد ریوی (FEV₁: forced expiratory volume in first second, FVC: forced vital capacity, FEV₁/FVC) ۱۷ بیمار مرد مبتلا به BO و برونشیت مزمن ناشی از در معرض SM قرار گرفتن بین سال های ۱۹۸۵ و ۱۹۸۸ بررسی کردند. به مدت ۶ ماه روزانه ۶۰۰ میلیگرم NAC و روزانه ۵۰۰ میلیگرم کلاریترومایسین به صورت خوراکی برای بیماران تجویز شد و مصرف کردند. در نهایت مشخص شد که سرفه و خلط بیماران (تنگی نفس یا همان dyspnea در این مطالعه بررسی نشد) به صورت معناداری در پایان کارآزمایی کاهش یافته و FEV₁ و FVC نیز به صورت معناداری بهبود یافته. منتهی تغییر معناداری در نسبت FEV₁/FVC رخ نداد. [۲۰] در کارآزمایی بالینی دیگری در سال ۲۰۰۸ که توسط شهرتی و همکاران اجرا شده و به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور کنترل شده با دارونما و تصادفی شده بوده است، اثر NAC در بهبود علائم ریوی و عملکرد ریوی در بیمارانی که از مشکلات تنفسی ناشی از در معرض SM قرار گرفتن در شهر سردشت در سال ۱۹۸۸ رنج می برند و تست های عملکرد ریوی (pulmonary function tests; PFT) مختل داشته اند، بررسی شده است. ۱۴۴ بیمار مبتلا به کلاس های ۱ و ۲ سندرم BO به طور تصادفی و مساوی به دو گروه NAC و دارونما تقسیم شدند. به مدت ۴ ماه بیماران گروه NAC دوز ۱۸۰۰ میلیگرم روزانه (تقسیم شده در ۳ نوبت در روز) NAC به فرم خوراکی دریافت کردند. علائم بالینی شامل تنگی نفس، سرفه، تنگی نفس بیدار کننده از خواب (wake-up dyspnea)، خلط و هموپتیزی در ابتدا کارآزمایی و سپس در انتهای ۴ ماه بررسی شدند. یافته های اسپرومتریک نیز در ابتدا کارآزمایی، ۲ ماه بعد و ۴ ماه بعد از شروع تجویز NAC اندازه گیری شدند. علی رغم فاصله ۱۸ ساله SM exposure و درمان با NAC، علایم بالینی و یافته های اسپرومتریک پس از درمان با NAC روزانه ۱۸۰۰ میلیگرم به مدت ۴ ماه در این بیماران بهبود یافت. [۱۶] در مطالعه ای دیگر در سال ۲۰۰۸، قانعی و همکاران در کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور کنترل شده با دارونما اثر NAC را در بهبود علائم ریوی و عملکرد ریوی بیمارانی که از مشکلات تنفسی ناشی از در معرض SM قرار گرفتن در شهر سردشت در سال ۱۹۸۸ رنج می برند و تست های عملکرد ریوی (pulmonary function tests; PFT) نرمال داشته اند، بررسی کرده اند. ۱۴۴ بیمار مبتلا به کلاس صفر سندرم BO به طور تصادفی و مساوی به دو گروه NAC و دارونما تقسیم شدند. به مدت ۴ ماه بیماران گروه NAC دوز ۱۲۰۰ میلیگرم روزانه (تقسیم شده در ۲ نوبت در روز) NAC به فرم خوراکی دریافت کردند. علائم بالینی شامل تنگی نفس، سرفه، تنگی نفس بیدار کننده از خواب (wake-up dyspnea) و خلط در ابتدا کارآزمایی و سپس در انتهای ۴ ماه بررسی شدند. یافته های اسپرومتریک نیز در ابتدا کارآزمایی، ۲ ماه بعد و ۴ ماه بعد از شروع تجویز NAC اندازه گیری شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز روزانه ۱۲۰۰ میلیگرم NAC به بیماران مبتلا به SM-induced BO به مدت ۴ ماه میتواند به طور معناداری علایم بالینی را کاهش دهد و اندکس های

References: ۱. Emami, M.H., et al., Efficacy of omeprazole on [۷] اسپرومتریک را بهبود یابد.

cough, pulmonary function and quality of life of patients with sulfur mustard lung injury: A placebo-control, cross-over clinical trial study. *J Res Med Sci*, ۲۰۱۴. ۱۹(۱۱): p. ۱۰۲۷-۳۳. ۲. Ghabili, K., et al., Mustard gas toxicity: the acute and chronic pathological effects. *J Appl Toxicol*, ۲۰۱۰. ۳۰(۷): p. ۶۲۷-۴۳. ۳. Emad, A. and G.R. Rezaian, The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system ۱۰ years after a single, heavy exposure: analysis of ۱۹۷ cases. *Chest*, ۱۹۹۷. ۱۱۲(۳): p. ۷۳۴-۸. ۴. Poursaleh, Z., et al., Treatment for sulfur mustard lung injuries; new therapeutic approaches from acute to chronic phase. *Daru*, ۲۰۱۲. ۲۰(۱): p. ۲۷. ۵. Razavi, S.M., et al., Prevention and treatment of respiratory consequences induced by sulfur mustard in Iranian casualties. *Int J Prev Med*, ۲۰۱۳. ۴(۴): p. ۳۸۳-۹. ۶. Shohrati, M., et al., The role of N-acetylcysteine in the management of acute and chronic pulmonary complications of sulfur mustard: a literature review. *Inhal Toxicol*, ۲۰۱۴. ۲۶(۹): p. ۵۰۷-۲۳. ۷. Ghanei, M., et al., N-acetylcysteine improves the clinical conditions of mustard gas-exposed patients with normal pulmonary function test. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, ۲۰۰۸. ۱۰۳(۵): p. ۴۲۸-۳۲. ۸. Hefazi, M., et al., Late respiratory complications of mustard gas poisoning in Iranian veterans. *Inhal Toxicol*, ۲۰۰۵. ۱۷(۱۱): p. ۵۸۷-۹۲. ۹. Razavi, S.M., et al., Long-term effects of mustard gas on respiratory system of Iranian veterans after Iraq-Iran war: a review. *Chin J Traumatol*, ۲۰۱۳. ۱۶(۳): p. ۱۶۳-۸. ۱۰. Tang, F.R. and W.K. Loke, Sulfur mustard and respiratory diseases. *Crit Rev Toxicol*, ۲۰۱۲. ۴۲(۸): p. ۶۸۸-۷۰۲. ۱۱. Ghanei, M. and A.A. Harandi, Molecular and cellular mechanism of lung injuries due to exposure to sulfur mustard: a review. *Inhal Toxicol*, ۲۰۱۱. ۲۳(۷): p. ۳۶۳-۷۱. ۱۲. Ghanei, M., et al., Bronchiolitis obliterans following exposure to sulfur mustard: chest high resolution computed tomography. *Eur J Radiol*, ۲۰۰۴. ۵۲(۲): p. ۱۶۴-۹. ۱۳. Rowell, M., et al., The chronic effects of sulfur mustard exposure. *Toxicology*, ۲۰۰۹. ۲۶۳(۱): p. ۹-۱۱. ۱۴. Dekhuijzen, P.N., Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, ۲۰۰۴. ۲۳(۴): p. ۶۲۹-۳۶. ۱۵. MacNee, W., Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol*, ۲۰۰۱. ۴۲۹(۱-۳): p. ۱۹۵-۲۰۷. ۱۶. Shohrati, M., et al., Therapeutics effect of N-acetyl cysteine on mustard gas exposed patients: evaluating clinical aspect in patients with impaired pulmonary function test. *Respir Med*, ۲۰۰۸. ۱۰۲(۳): p. ۴۴۳-۸. ۱۷. Weinberger, B., et al., Sulfur mustard-induced pulmonary injury: therapeutic approaches to mitigating toxicity. *Pulm Pharmacol Ther*, ۲۰۱۱. ۲۴(۱): p. ۹۲-۹. ۱۸. Kasielski, M. and D. Nowak, Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, ۲۰۰۱. ۹۵(۶): p. ۴۴۸-۵۶. ۱۹. Rahman, I. and W. MacNee, Antioxidant

pharmacological therapies for COPD. Curr Opin Pharmacol, ۲۰۱۲. ۱۲(۳): p. ۲۵۶-۶۵. ۲۰.
 Ghanei, M., K. Abolmaali, and J. Aslani, Efficacy of concomitant administration of clarithromycin and acetylcysteine in bronchiolitis obliterans in seventeen sulfur mustard-exposed patients: An open-label study. Curr Ther Res Clin Exp, ۲۰۰۴. ۶۵(۶): p. ۴۹۵-۵۰۴. ۲۱.
 Ghanei, M. and A.A. Harandi, Long term consequences from exposure to sulfur mustard: a review. Inhal Toxicol, ۲۰۰۷. ۱۹(۵): p. ۴۵۱-۶. ۲۲.
 Heard, K.J., Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. N Engl J Med, ۲۰۰۸. ۳۵۹(۳): p. ۲۸۵-۹۲. ۲۳.
 Sandilands, E.A. and D.N. Bateman, Adverse reactions associated with acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila), ۲۰۰۹. ۴۷(۲): p. ۸۱-۸. ۲۴.
 Ghabili, K., et al., Sulfur mustard toxicity: history, chemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Crit Rev Toxicol, ۲۰۱۱. ۴۱(۵): p. ۳۸۴-۴۰۳. ۲۵.
 Khateri, S., et al., Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in ۳۴,۰۰۰ Iranians with wartime exposure to mustard agent. J Occup Environ Med, ۲۰۰۳. ۴۵(۱۱): p. ۱۱۳۶-۴۳. ۲۶.
 Ghanei, M., et al., An international collaborative pathologic study of surgical lung biopsies from mustard gas-exposed patients. Respir Med, ۲۰۰۸. ۱۰۲(۶): p. ۸۲۵-۳۰. ۲۷.
 Ruffmann, R. and A. Wendel, GSHrescue by N-acetylcysteine. Klin Wochenschr, ۱۹۹۱. ۶۹(۱۸): p. ۸۵۷-۶۲

معرفی برآورد کارایی و سلامت قرص NAC ایرانی و مقایسه آن با نمونه خارجی NAC در کنترل علائم ریوی ناشی از سولفور
 موستارد در بیماران و جانبازان شیمیایی و معرفی آلترناتیو موثر درمانی برای بیماران مبتلا به آسیب های مزمن ریوی ناشی از گاز
 خردل و معرفی آنتی اکسیدان جایگزین ارزان تر و موثر تر اسلیت به جای فلویموسیل از جهت کاهش مشکلات بالینی و اقتصادی
 بیماران و حمایت از تولید داخل و اقتصاد مقاومتی مد نظر مقام معظم رهبری. در واقع فرض اصلی در این طرح این است که
 NAC ایرانی (اسلیت) بدتر از NAC خارجی (فلویموسیل) نیست.

خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده

WhatRequirementsAreMet

یکی از محدودیت های طرح پیش رو تک مرکز بودن آن است (single center) که مطالعه می تواند به تورش مرکز
 (center bias) گرفتار شود. همچنین، فراخوان و گردآوری ۸۴ بیمار مبتلا به آسیب های ریوی ناشی از SM و تجویز oslyt
 fluimucil به آن ها نیاز به هزینه های مدیریتی و زمانی و اقتصادی فراوانی دارد و پی گیری بایستی منظم باشد و امکان خروج
 از مطالعه توسط بیماران به مقدار بیش از انتظار وجود دارد. افزون بر این ها، دو سو کور کردن مطالعه به نظر کمی مشکل می آید به
 دلیل ماهیت جوشان (effervescent) قرص NAC و جذب رطوبت توسط آن هنگام بسته بندی کردن که می تواند تاثیر و موثر
 بودن دارو را کم کند.

ملاحظات گروه

ملاحظات ناظر

HomeAddress

WorkPlace

قزوین- شهرک ولایت- پردیس ۳ - پلاک ۷

بیمارستان ولایت

شرکت کنندگان مطالعه بیمارانی هستند که به دلیل در معرض قرار گرفتن قبلی یک دوز زیاد SM حین جنگ ایران- عراق در سال

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری

۱۹۸۸ از مشکلات تنفسی رنج می برند. همه بیماران از شهر سردشت آذربایجان غربی ایران خواهند بود. معیار های ورود به مطالعه شامل: در معرض SM قرار گرفتن مستند (documented exposure); تشخیص مستند بیماری مزمن ریوی به دلیل گاز خردل (شواهد هیستولوژیک از بیوپسی های قبلی) و عدم وجود سابقه سل یا رزکسیون ۱ یا تعداد بیشتر لوب های ریوی. معیار های خروج از مطالعه شامل پنومونی و/یا برونشیت حاد، سیگار کشیدن یا مصرف مواد مخدر، هر گونه بیماری که در آن نتوان داروها را قطع کرد، وقوع هر یک از عوارض شدید NAC (واکنش آنافیلاکتوئید)، مصرف هر نوع دیگر داروی آنتی اکسیدان، بدتر شدن شرایط بالینی بیمار طی زمان مطالعه و مصرف کردن کمتر از ۸۰٪ داروی NAC تخصیص شده می باشند. بر اساس مطالعه قانعی و همکاران [۷] حجم نمونه بر اساس امتیاز سرفه محاسبه می شود. در مطالعه یاد شده، سرفه در یک مقیاس لیکرتی از ۱ (نداشتن سرفه؛ من سرفه نداشته ام) تا ۵ (سرفه دائم؛ من سرفه آزار دهنده ای دارم، همیشه سر کار باعث آزار و مزاحمت من میشود) مورد ارزیابی قرار گرفته است و امتیاز متوسط کل بیماران پس از ۴ ماه درمان ۰۲/۲، NAC (جمع امتیازات سرفه بیماران گروه NAC تقسیم بر تعداد بیماران گروه NAC) بوده است. با توجه به اینکه در مطالعه حاضر NAC به هر دو گروه داده می شود، امتیاز متوسط سرفه در هر دو گروه برابر و معادل ۰۲/۲ فرض می شود. حال در این مطالعه که از نوع non-inferiority clinical trial است، فرض می کنیم که اگر داروی ایرانی (Oslyt)، حداکثر ۱۰٪ بدتر از داروی مشابه خارجی (Fluimucil) عمل کند (تفاوت بین دو گروه می شود ۰۲/۰)، عملکرد داروی ایرانی قابل قبول بوده و تفاوتی با مشابه خارجی ندارد. می خواهیم در این مطالعه، تفاوت ۱۰٪ در امتیاز سرفه بین دو دارو، با در نظر گرفتن خطای نوع ۱ (α) معادل ۰۵/۰ و قدرت (۱-β) معادل ۸۰/۰ (خطای نوع ۲ (β) معادل ۲۰٪) را شناسایی کنیم. برای محاسبه حجم نمونه از فرمول زیر استفاده می شود:

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{\delta} \right)^2 \times \frac{\sigma^2}{\Delta^2}$$

فرض تعداد برابر بین دو گروه، حجم نمونه کل برابر با ۲n می باشد. برابر با انحراف معیار امتیاز سرفه مطالعه مرجع قانعی و همکاران است و Δ برابر با حاشیه non-inferiority (non-inferiority margin) یا در واقع همان تاثیر حجم پیش بینی شده (estimated effect size) است. بر این اساس متوسط و انحراف معیار برگرفته از مطالعه یاد شده به ترتیب برابر با ۰۲/۲ و ۳۱/۰ هستند. حاشیه non-inferiority نیز ۰۲/۰ در نظر گرفته می شود. همچنین، $Z_{1-\alpha/2}$ و $Z_{1-\beta}$ بر اساس جدول Z به ترتیب برابر با ۹۶/۱ و ۸۴/۰ هستند. بر این اساس، حجم نمونه در هر گروه ۳۷ نفر محاسبه می شود که در مجموع بایستی ۷۴ نفر (با فرض تعداد برابر بین دو گروه) به مطالعه وارد شوند. البته بایستی loss to follow up یا همان dropout rate نیز در نظر گرفته شود که اگر dropout rate را ۱۰٪ در نظر بگیریم، حجم نمونه تعدیل شده (adjusted) هر گروه برابر است با $[n/(1-\text{dropout rate})]$. بنابراین حجم نمونه نهایی هر گروه می شود ۴۲ و در نهایت حجم نمونه کل برابر است با ۸۴ نفر (دو گروه ۴۲ نفره). یعنی در مجموع ۸۴ نفر به مطالعه وارد می شوند.

گاز خردل یا سولفور موستارد (Mustard gas, Sulfur Mustard; SM) نوعی سلاح شیمیایی است که در جنگ ۸ ساله ایران-عراق (دفاع مقدس) در سال های ۱۳۵۹ تا ۱۳۶۷ توسط ارتش عراق علیه سربازان ایرانی، شهروند های ایرانی و شهروند های عراقی استفاده شده است و تخمین زده شده است که حدود صد هزار ایرانی در معرض این گاز شیمیایی قرار گرفته اند. [۱] سولفور موستارد عوارض مضر برای همه اعضا بدنی دارد و به طور خاص پوست، چشم و دستگاه تنفسی رو درگیر می کند. [۱] گاز خردل باعث ایجاد عوارض حاد و مزمن مختلفی در انسان ها میشود. [۲] در حال حاضر حدود پنجاه هزار ایرانی با عوارض مزمن ریوی، پوستی و چشمی ناشی از SM دست و پنجه نرم می کنند. [۳-۶] بیماری های ریوی شایع ترین عوارض دراز مدت گاز خردل هستند. [۲] طیف درگیری های ریوی در آسیب های ناشی از SM میتواند از مخاط نازال تا راه های هوایی و آلئول های انتهایی گسترده باشد. بیماری های ریوی مزمنی که توسط سولفور موستارد ایجاد میشوند شامل برونشیت ابلتران (Bronchiolitis Obliterans; BO)، برونشیت مزمن، بیماری مزمن انسدادی ریوی (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD)، آسم، تنگی تراکئوبرونکیال (Tracheobronchial Stenosis)، برونشکتازی، تنگی راه های هوایی ناشی از scarring و فیروز

بیان مسأله و بررسی متون

ریوی میباشند. [۳، ۴، ۷-۱۰] در اکثر مطالعات BO و COPD شایع ترین و اصلی ترین بیماری های حاصله از آسیب های ریوی ناشی از SM هستند. [۱، ۲، ۱۱-۱۳] البته COPD و BO حاصل از SM در نوع خود به خصوص است و در واقع تغییرات و آسیب های ریوی ناشی از SM تحت عنوان آسیب ریه خردلی (Mustard lung injury) شناخته می شوند. [۱۱] این آسیب در واقع یک پروسه پاتولوژیک پویایی است که حتی بعد از سال ها پس از در معرض SM قرار گرفتن نیز فعال است. [۴] در Mustard lung injury همانند COPD، آسم و دیگر بیماری های راه های هوایی که استرس اکسیداتیو (oxidative stress) نقش مهمی در پاتولوژی این بیماری ها ایفا میکند، [۱۴، ۱۵] مشخص شده است که استرس اکسیداتیو یا در واقع عدم تعادل بین آنزیم های آنتی اکسیدان و محصولات واکنش های اکسیداتیو نقش کلیدی در پاتوژنز عوارض حاد و مزمن SM ایفا میکند؛ فرم احیا شده گلوپاتیون (GSH) درون سلولی به دلیل اثر alkylating مربوط به SM کاهش می یابد و به طور همزمان گونه های واکنشی اکسیدانی (reactive oxygen species; ROS) افزایش می یابند که این مسئله به نوبه خود میتواند یک آشبار التهابی (inflammatory cascade) را فعال کند و باعث آسیب بافتی شود. [۲، ۶، ۷، ۱۶، ۱۷] از نظر هیستولوژیک نیز تجمع سلول های التهابی در مسیر تنفسی یک ویژگی بارز هیستولوژیک در آسیب ریوی ناشی از گاز خردل است. [۱۷] در زمینه استرس اکسیداتیو اخیراً -استیل سیستئین (N-acetyl cysteine; NAC) مورد توجه قرار گرفته است. داروی NAC که در ابتدا به عنوان موکولیتیک و همچنین آنتی دوت در توکسیسیته (toxicity) استامینوفن مورد تایید قرار گرفته بود، [۶] ثابت شده است که دارای اثرات آنتی اکسیدانی است و در واقع در حال حاضر به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی و برجسته شناخته شده است. [۶، ۱۴، ۱۶] NAC به طور مستقیم به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل میکند و به طور غیر مستقیم به عنوان یک prodrug سیستئینی باعث بازگرداندن و دوباره تامین کردن ذخایر GSH درون سلولی از دست رفته می شود و همچنین رادیکال های آزاد را شکار (scavenge) میکند. [۴، ۶، ۱۴] در نهایت نیز NAC باعث کاهش التهاب در بیماری های تنفسی می شود. [۱۶] در موش هایی که در معرض SM قرار میگیرند NAC میتواند تعداد سلول های نوتروفیل را در آسیب های ریوی کاهش دهد. [۷] نشان داده شده است که NAC باعث کاهش استرس و انفجار اکسیداتیو (oxidative burst) در بیماری COPD می شود [۱۶، ۱۸، ۱۹] و در درمان علامتی آسم و COPD نیز نقش دارد [۱۶] و با توجه به شباهت پاتوژنز و علائم بالینی COPD معمولی و COPD و BO حاصله از SM، بنابراین NAC نیز میتواند نقشی درمانی در Mustard lung داشته باشد. [۶] سه کار آزمایشی بالینی جداگانه نیز در حدود ۷ تا ۱۱ سال پیش نشان داده اند که NAC می تواند باعث بهبود علائم ریوی و عملکرد ریوی در بیماران مبتلا به BO ناشی از SM بشود. [۷، ۱۶، ۲۰] روش ها و داروهای درمانی معمول بیماران دچار آسیب های ریوی مزمن ناشی از SM شامل برونکودیلاتور های استنشاقی، کورتیکواستروئیدها، داروهای سرکوب کننده ایمنی (immunosuppressive agents)، آنتی بیوتیک ها، موکولیتیک ها (mucolytics)، اکسیژن درمانی دراز مدت و فیزیوتراپی تنفسی در حال حاضر آن طور که پیش بینی می شده است موثر واقع نشده اند و دارای عوارض مضر شناخته شده ای نیز می باشند. [۷، ۲۱] همچنین، این بیماران به طور مناسب به برونکودیلاتور های استنشاقی پاسخ نمی دهند. [۷] در حال حاضر، آنتی دوت تایید شده، کمپروپوفیلاکسی و مدالیته درمانی برای توکسیسیته ریوی ناشی از SM وجود ندارد. [۵] بنابراین، با توجه به این مشکلات و در نظر گرفتن پاتوژنز اکسیداتیو Mustard lung و نقش اساسی ROS ها در توکسیسیته ریوی ناشی از SM، آنتی اکسیدان ها در عموم و NAC به خصوص می توانند به عنوان کاندیدهای درمانی جدید در آسیب های مزمن ریوی و حتی شاید در آینده به عنوان آنتی دوت (antidote) برای آسیب های حاد ریوی ناشی از گاز خردل مطرح باشند. با توجه به مسائل گفته شده و با توجه به اینکه در مطالعات پیشین داروی NAC استفاده شده فرم خارجی اش بوده است و دارای قیمت نسبتاً بالایی است که ممکن است بیماران و جانبازان شیمیایی دچار مشکلات اقتصادی بشوند در تهیه مداوم آن و در راستا حمایت از تولید داخلی و اقتصاد مقاومتی، در صدد آن برآیم که در کارآزمایی بالینی جدیدی کارایی فرم ایرانی NAC (اسلیت®: Oslyt®) را در بهبود علائم ریوی ناشی از گاز خردل در بیماران شیمیایی بررسی کنیم و آن را با نمونه خارجی NAC (Fluimucil®) مقایسه کنیم. همچنین، عوارض جانبی NAC شامل عوارض

وناراحتی های گوارشی مانند حالت تهوع و استفراغ و **gastrointestinal distress** و اسهال و واکنش های آنافیلاکتوئید [۲۲،
 ۲۳] را نیز در اسلایت بررسی کردیم و با فلویموسیل مقایسه کردیم.



منابع

:References

1. Emami, M.H., et al., Efficacy of omeprazole on cough, pulmonary function and quality of life of patients with sulfur mustard lung injury: A placebo-control, cross-over clinical trial study. J Res Med Sci, 2014. 19(11): p. 1027-33
2. Ghabili, K., et al., Mustard gas toxicity: the acute and chronic pathological effects. J Appl Toxicol, 2010. 30(7): p. 627-43
3. Emad, A. and G.R. Rezaian, The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heavy exposure: analysis of 197 cases. Chest, 1997. 112(3): p. 734-8
4. Poursaleh, Z., et al., Treatment for sulfur mustard lung injuries; new therapeutic approaches from acute to chronic phase. Daru, 2012. 20(1): p. 27
5. Razavi, S.M., et al., Prevention and treatment of respiratory consequences induced by sulfur mustard in Iranian casualties. Int J Prev Med, 2013. 4(4): p. 383-9
6. Shohrati, M., et al., The role of N-acetylcysteine in the management of acute and chronic pulmonary complications of sulfur mustard: a literature review. Inhal Toxicol, 2014. 26(9): p. 507-23
7. Ghanei, M., et al., N-acetylcysteine improves the clinical conditions of mustard gas-exposed patients with normal pulmonary function test. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2008. 103(5): p. 428-32
8. Hefazi, M., et al., Late respiratory complications of mustard gas poisoning in Iranian veterans. Inhal Toxicol, 2005. 17(11): p. 587-92
9. Razavi, S.M., et al., Long-term effects of mustard gas on respiratory system of Iranian veterans after Iraq-Iran war: a review. Chin J Traumatol, 2013. 16(3): p. 163-8
10. Tang, F.R. and W.K. Loke, Sulfur mustard and respiratory diseases. Crit Rev Toxicol, 2012. 42(8): p. 688-702
11. Ghanei, M. and A.A. Harandi, Molecular and cellular mechanism of lung injuries due to exposure to sulfur mustard: a review. Inhal Toxicol, 2011. 23(7): p. 363-71
12. Ghanei, M., et al., Bronchiolitis obliterans following exposure to sulfur mustard: chest high resolution computed tomography. Eur J Radiol, 2004. 52(2): p. 164-9
13. Rowell, M., et al., The chronic effects of sulfur mustard exposure. Toxicology, 2009. 263(1): p. 9-11
14. Dekhuijzen, P.N., Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic

- .obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2004. 23(4): p. 629-36
- MacNee, W., Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol*, 2001. 429(1-3): p. 195-207
- Shohrati, M., et al., Therapeutics effect of N-acetyl cysteine on mustard gas exposed patients: evaluating clinical aspect in patients with impaired pulmonary function test. *Respir Med*, 2008. 102(3): p. 443-8
- Weinberger, B., et al., Sulfur mustard-induced pulmonary injury: therapeutic approaches to mitigating toxicity. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011. 24(1): p. 92-9
- Kasielski, M. and D. Nowak, Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2001. 95(6): p. 448-56
- Rahman, I. and W. MacNee, Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol*, 2012. 12(3): p. 256-65
- Ghanei, M., K. Abolmaali, and J. Aslani, Efficacy of concomitant administration of clarithromycin and acetylcysteine in bronchiolitis obliterans in seventeen sulfur mustard-exposed patients: An open-label study. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2004. 65(6): p. 495-504
- Ghanei, M. and A.A. Harandi, Long term consequences from exposure to sulfur mustard: a review. *Inhal Toxicol*, 2007. 19(5): p. 451-6
- Heard, K.J., Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*, 2008. 359(3): p. 285-92
- Sandilands, E.A. and D.N. Bateman, Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*, 2009. 47(2): p. 81-8
- Ghabili, K., et al., Sulfur mustard toxicity: history, chemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Crit Rev Toxicol*, 2011. 41(5): p. 384-403
- Khateri, S., et al., Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. *J Occup Environ Med*, 2003. 45(11): p. 1136-43
- Ghanei, M., et al., An international collaborative pathologic study of surgical lung biopsies from mustard gas-exposed patients. *Respir Med*, 2008. 102(6): p. 825-30
- Ruffmann, R. and A. Wendel, GSHrescue by N-acetylcysteine. *Klin Wochenschr*, 1991. 69(18): p. 857-62
-